

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.028

Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白在胃癌组织中的表达和肿瘤转移的关系

冯琛 周雨峡 许科斌 乔 峤 史乃蕴

(江苏省无锡市第四人民医院消化内科 江苏 无锡 214062)

摘要 目的:探讨了 Wnt 信号通路相关蛋白在胃癌组织中的表达及与肿瘤转移的关系。**方法:**选取 2011 年 6 月到 2012 年 6 月我院胃癌术后 47 例肿瘤标本作为研究对象,并选取同一患者的正常胃组织作为对照研究。采用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 对胃癌组织和正常胃组织 Wnt 信号通路相关蛋白进行分析,并分析了肿瘤转移和非转移患者 Wnt 信号通路相关蛋白的变化。**结果:**与正常胃组织比较,胃癌组织中 Wnt1、Wnt3、Wnt3a、 β -catenin、CyclinD1 和 c-Myc 等分子的 mRNA 水平明显上调,差异有显著统计学意义($P<0.05$)。胃癌组织中总 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白较正常胃组织明显增加,而磷酸化 β -catenin 较正常组明显下降,差异有显著统计学意义($P<0.05$)。与非转移组比较,转移组患者胃癌组织中 Wnt1、Wnt3、Wnt3a 等分子 mRNA 水平显著上调,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**Wnt 信号通路异常激活在胃癌发生和癌细胞转移中发挥着重要的作用,为临床治疗提供了一定靶点。

关键词:Wnt 信号通路;胃癌;肿瘤转移

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)21-4109-04

Expression of Wnt/ β -Catenin Signaling in Gastric Cancer and the Relationship of Tumor Metastasis

FENG Chen, ZHOU Yu-xia, XU Ke-bin, QIAO Qiao, SHI Nai-yun

(Department of Gastroenterology, the Fourth People's Hospital of Wuxi City, Wuxi, Jiangsu, 214062, China)

ABSTRACT Objective: To explore expression of Wnt/ β -catenin signaling in gastric cancer and the relationship of tumor metastasis. **Methods:** 47 cases of gastric cancer sample and 47 cases of normal Gastric tissue from the same patients that obtained by surgery were selected from June 2010 to June 2012 in our hospital as observe group and control. Proteins of Wnt/ β -catenin signaling were analyzed by real time PCR and Western blot in gastric cancer sample and normal Gastric tissue. The relationship between proteins of Wnt/ β -catenin signaling and tumor metastasis was analyzed. **Results:** mRNA level of Wnt1, Wnt3, Wnt3a, β -catenin, CyclinD1 and c-Myc in gastric cancer tissue significantly enhanced than that in normal gastric tissue ($P<0.05$). Protein level of total β -catenin and nuclear β -catenin in gastric cancer tissue significantly enhanced than that in normal gastric tissue ($P<0.05$). Protein level of phosphorylation β -catenin in gastric cancer tissue significantly reduced than that in normal gastric tissue ($P<0.05$). Compared with nometastasis patients, Wnt1, Wnt3, Wnt3a mRNA level in gastric cancer tissue from metastasis patients significantly enhanced ($P<0.05$). **Conclusion:** Abnormality of Wnt/ β -catenin signaling pathway play a important function in development and metastasis of gastric cancer.

Key words: Wnt/ β -catenin signaling pathway; gastric cancer; tumor metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document Code:** A

Article ID:1673-6273(2014)21-4109-04

前言

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤类型之一,近年来胃癌的发病率虽然有所下降,但其仍然是死亡率位居第二位的恶性肿瘤类型,已经成为严重威胁人类健康的疾病^[1-3]。胃癌的发生、发展和转移的机制一直是医学界研究的重点。近年来研究表明 Wnt 信号通路是调控胚胎和机体器官发育的重要信号通路,其在细胞增殖、分化等生理学过程中发挥着关键性的作用^[4,5]。但是研究发现其在多种恶性肿瘤组织中如肺癌、肝癌、结肠癌等,呈现异常激活状态,可能促进了肿瘤的发展和转移^[6,7]。目前关于

Wnt 信号通路在胃癌发生和转移方面的研究较少,仅有的研究主要集中于 Wnt 信号通路受体的变化或者细胞水平,而细胞水平受到外界因素的影响,无法很好的反应体内癌变过程^[8,9]。本研究直接以临床肿瘤样本为研究对象,系统性对胃癌组织中 Wnt 信号通路相关蛋白的表达状况进行详尽的分析,旨在为胃癌发生、发展和转移提供理论基础,为临床治疗提供一定的靶点。

1 资料和方法

1.1 一般资料

随机选取我院 2011 年 6 月到 2012 年 6 月胃癌手术标本 47 例作为研究对象。其中男 31 例,女 16 例;年龄 40-80 岁,平均年龄 60.5 ± 12.6 岁;病理类型:低分化腺癌 24 例,中分化腺

作者简介:冯琛(1981-),女,硕士,主治医师,从事消化道肿瘤的早期诊断方面的研究,E-mail:fengchenc@163.com

(收稿日期:2013-12-30 接受日期:2014-01-29)

癌 23 例。所有患者在手术前均未接受过化疗。手术时取患者少部分正常胃组织作为对照研究,所有正常组织均经病理学检测证实未发生癌变。47 例患者术后证实 28 例出现淋巴结转移,19 例未见转移。转移组和非转移组患者在年龄、性别、病理类型等比较无统计学意义。胃癌组织和正常胃组织取出后迅速冻存于 -80°C ,并马上安排进行实验,避免蛋白和 RNA 降解,影响实验结果。

1.2 实验仪器和试剂

β -catenin、磷酸化 β -catenin 鼠单抗购自 CST 公司;HRP-羊抗鼠二抗购自 santa cruz 公司;Trizol 购自 Invitrogen 公司;SYBR Green 通用型 qPCR Master Mix 购自 ABI 公司;Real-time PCR 扩增仪购自 Applied Biosystems;逆转录试剂盒购自 Takara 公司;垂直电泳和水平电泳购自 BIO-RAD 公司;

1.3 实验方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 取胃癌组织和正常胃组织 0.1 g 置于 1.5 mL 离心管,加入 1 mL Trizol,在匀浆机中将其完全匀浆,加入 200 μL 的氯仿振荡混匀,在冰上放置使液体分层后置

于冰冻离心机 12000 rpm 离心 15 min,将上清部分小心吸入含等体积异丙醇的 1.5 mL 离心管中,混匀后冰上静置 10 min。然后 12000 rpm 离心 10 min,小心弃掉上清,沉淀用 1 mL 预冷的 75% 的乙醇洗涤,8000 rpm 离心 10 min,弃上清,沉淀部分则为 RNA,然后将 RNA 溶解于 DEPC 水处理的水溶液中,采用紫外分光法检测 RNA 浓度以及纯度,并根据逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。

根据 GenBank 提供的基因序列,分别设计 Wnt1、Wnt3、Wnt3a、 β -catenin、CyclinD1 和 c-Myc 等分子的引物,序列如表 1 所示。先对引物的退火温度和特异性进行验证,选取特异性高的引物用于后续研究。反应体系:2 $\times$ SYBR Green mix 10 μL ,上游/下游引物(10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)各 1 μL ,cDNA 1 μL ,补双蒸水至终体积为 20 μL 。RT-PCR 板每孔加 20 μL ,根据所需的孔数量配制相应的体积,加入 PCR 板中,1500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 2 min。按照下述反应条件:预变性:95 $^{\circ}\text{C}$,30 s;变性:95 $^{\circ}\text{C}$,5 s;退火延伸:60 $^{\circ}\text{C}$,30 s;构建溶解曲线。最后计算各个蛋白的 mRNA 表达水平。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物
Table 1 Fluorescence quantitative PCR primers at actual time

基因 Gene	碱基(bp)Base(bp)	上游(5'-3')Upstream(5'-3')	下游(5'-3')Downstream(5'-3')
Wnt1	229	ACGTAGCCTCCTCCACGAACCTGC	CGCATCTCGGAGAATACGGTGC
Wnt3	148	AGCGCCTCGGAGATGGTAGTA	CTGGGTGGGCTCACAAAAGT
Wnt3a	84	CAGGGTGAAGACATGCTGGTG	CGAGGCGCTGTCGTACTTGT
β -Catenin	285	CGTGGACAATGGCTACTCAAGC	TCTGAGCTCGAGTCATTGCATAC
CyclinD1	154	TTCGGGTAGTGGAAAACCAG	CAGCAGCTCGAATTCTTCC
c-Myc	237	AACTACCTGGACCGCTTCCT	CCACTTGAGCTGTTCACCA
β -Actin	309	AGCGGGAAATCGTGCGTG	CAGGGTACATGGTGGTGC

1.3.2 Western blot 分析 取 0.1 g 胃癌组织和正常胃组织,分别置于含 200 μL 组织裂解液的 1.5 mL 离心管中,超声破碎,在冰上静置 30 min 后,12000 rpm 离心 15 min,收集上清,采用 BCA 蛋白测定试剂盒测定每个样品浓度。

研钵洗净于 80 $^{\circ}\text{C}$ 风干后冷却。样品加入 4 $\times$ Loading buffer 沸水煮 10 min 用于 SDS-PAGE。制备 SDS-PAGE,按照顺序依次上样,起始电压 80 V 待溴酚蓝进入分离胶,电压调整至 120 V 直到溴酚蓝迁移到凝胶下端附近,关闭电源,停止电泳。

然后将聚丙烯酰胺凝胶上的蛋白采用水平电泳转移到 PVDF 膜上,PVDF 膜在 5% 的脱脂奶粉中封闭 30 min 后,置于用 5% 脱脂奶粉稀释的一抗中(每种抗体的工作浓度根据说明书调整)4 $^{\circ}\text{C}$ 封闭过夜,次日 PBST 洗涤 3 次,每次 5 min;用 5% 脱脂奶粉稀释的二抗(工作浓度 1:2000)室温孵育 1 h,PBST 洗涤 3 次,每次 5 min。然后用发光液处理,用 sunshine chemiQ 4800 仪器拍照,同时以 β -actin 作为内参,采用仪器自带软件进行定量分析,目的蛋白质相对表达量 = 目的蛋白质条带灰度值/ β -actin 条带灰度值。

1.4 统计学分析

所有数据均采用 SPSS13.0 统计学软件进行分析,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Wnt1、Wnt3、Wnt3a、 β -catenin、CyclinD1 和 c-Myc 等 Real time PCR 结果

结果如图 1 所示,与正常胃组织比较,胃癌组织中 Wnt1、Wnt3、Wnt3a、CyclinD1 和 c-Myc 等蛋白的 mRNA 水平明显升高,差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。虽然胃癌组织 β -catenin 蛋白 mRNA 水平较正常胃组织提高,但是比较无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 总 β -catenin、磷酸化 β -catenin、核内 β -catenin 等蛋白 Western blot 结果

采用 Western blot 分析了 Wnt 信号通路中总 β -catenin、磷酸化 β -catenin、核内 β -catenin 的变化,结果如图 2D 所示。采用软件进行定量分析显示胃癌组织中总 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白水平较正常胃组织明显升高,差异均有显著统计学意义($P < 0.05$)。与正常胃组织比较,磷酸化 β -catenin 在胃癌组织中显著下调,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 Wnt1、Wnt3、Wnt3a 水平与肿瘤转移的关系

结果如图 3 所示,转移组胃癌组织中 Wnt1、Wnt3、Wnt3a mRNA 水平较未转移组胃癌组织明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

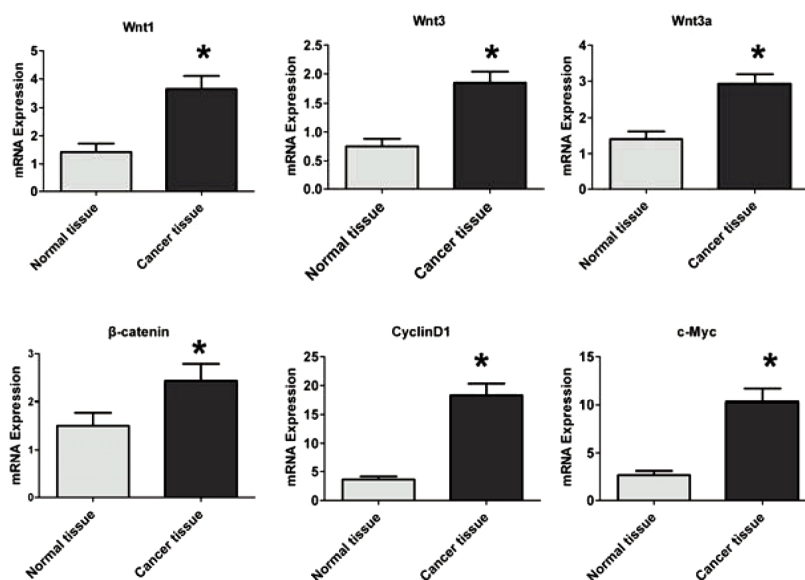


图1 正常胃组织和胃癌组织中 Wnt1、Wnt3、Wnt3a、β-catenin、CyclinD1 和 c-Myc 等 mRNA 水平比较

Fig.1 Comparison of Wnt1, Wnt3, Wnt3a, β-catenin, CyclinD1 and c-Myc mRNA level in normal gastric tissue and gastric cancer tissue

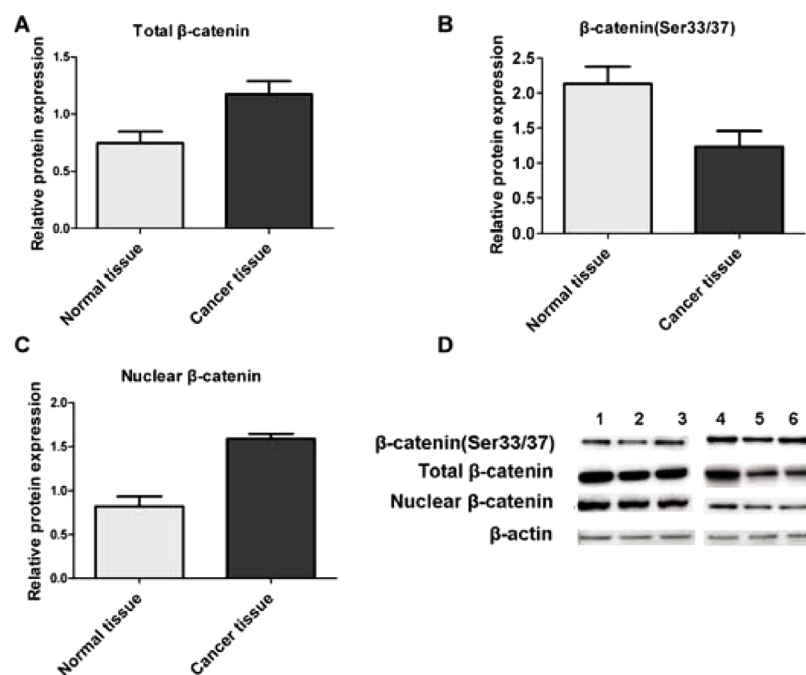


图2 正常胃组织和胃癌组织中总 β-catenin、磷酸化 β-catenin、核内 β-catenin 的表达水平比较

Fig.2 Comparison of total β-catenin, nuclear β-catenin and phosphorylation β-catenin protein level in normal gastric tissue and gastric cancer tissue

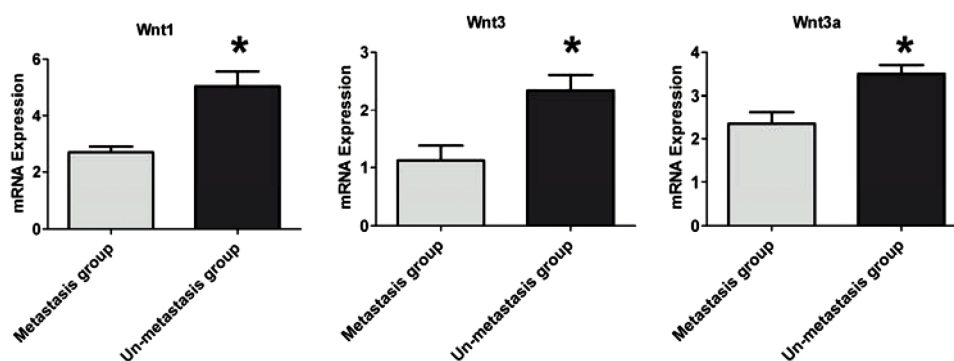


图3 转移和未转移患者 Wnt1、Wnt3、Wnt3a mRNA 水平比较

Fig.3 Comparison of Wnt1, Wnt3, Wnt3a mRNA level in metastasis group and un-metastasis group

3 讨论

Wnt 信号通路是普遍存在于各种动物体的信号通路,在调控胚胎正常发育、参与细胞增殖与分化等过程中起着重要作用^[10]。Wnt 信号通路主要包括经典 Wnt 信号通路,细胞极性调控通路和 Wnt/Ca²⁺ 通路,目前研究主要集中于经典的 Wnt 信号通路^[11-13]。尽管 Wnt 信号通路由多种蛋白质构成,但是各种调节因子的变化主要通过改变 β -catenin 在细胞质内浓度来实现。研究显示在正常细胞中,Wnt 信号通路基本处于沉默状态,细胞质中 β -catenin 一部分与细胞膜上的 E-cadherin 结合,一部分与 APC、GSK-3 及 Axin 结合形成复合体,并经泛素-蛋白酶体降解,细胞质中游离的 β -catenin 蛋白含量极低,因此不足以激活 Wnt 信号通路^[13]。

但是癌基因或抑癌基因的突变均可导致正常调控细胞增生的调节途径不恰当的活化,使细胞增生失控而致肿瘤形成。近年来研究显示 Wnt 信号通路在胃癌的发生和发展中起着重要作用。体外研究显示 Wnt10A 在许多胃癌细胞系中呈现异常高表达^[14]。另一项研究显示 Wnt5A 在肿瘤组织中呈现明显的高表达,且可能与癌细胞的侵袭和转移有着一定的关系^[15]。由此可见 Wnt 信号通路在胃癌中可能异常活化。

本研究对比分析了正常胃组织和胃癌组织中 Wnt 信号通路相关蛋白的表达情况。研究结果显示在胃癌组织中 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a mRNA 水平显著提高。Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 是 wnt 信号通路中分泌型信号蛋白,其可与细胞表面的 Frz 跨膜受体结合,并与辅助受体结合形成三聚体,并将信号传递进入胞内。胞内信号使 Dsh 蛋白磷酸化,则抑制了 GSK-3 β 的生物学活性,使其无法对 β -catenin 的磷酸化降解,进而导致 β -catenin 在细胞质中大量聚集^[16,17]。我们的研究显示 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 的高水平表达激活了下游分子,使 β -catenin 的 mRNA 显著上调,Western blot 显示胞内总 β -catenin 蛋白水平明显增加,而磷酸化的 β -catenin 水平明显下调,细胞核中 β -catenin 水平显著上调,这一变化提示了 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 的高表达使 β -catenin 激活,并进入核内,为下游靶基因的激活奠定了基础。由此可见 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 的高表达在胃癌细胞 Wnt 信号通路激活中起着重要的作用。本研究同时分析了 Wnt 信号通路靶基因 CyclinD1 和 c-Myc 的 mRNA 表达情况,研究结果显示与正常胃组织比较,CyclinD1 和 c-Myc 的 mRNA 水平显著上调,这一结果与目前的报道一致。说明胃癌组织中 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 的高表达激活了下游信号分子,进而导致了 Wnt 信号通路的异常激活。

许多研究 Wnt 信号通路激活与肿瘤转移存在一定的关系^[18]。我们比较了胃癌转移患者和非转移患者 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 的水平,结果显示转移组患者胃癌组织中 Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a mRNA 水平明显高于非转移组,具有显著差异性,提示 Wnt 信号通路高水平激活贡献了胃癌的转移。目前也认为 Wnt 信号通路在肿瘤干细胞中表达异常^[19,20]。也提示我们 Wnt 信号通路高度异常活化可能存在于胃癌肿瘤干细胞中,而肿瘤干细胞不仅对化疗具有一定的抵抗性,对肿瘤转移起着关键作用。

综上所述,Wnt1、Wnt3 和 Wnt3a 在胃癌组织中高表达引

起下游分子 β -catenin 的大量入核,导致 CyclinD1 和 c-Myc 等靶基因的表达,使细胞增殖和分化紊乱,进而促进了胃癌的发生、发展和转移。

参考文献(References)

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29
- [2] Cervantes A, Roda D, Tarazona N, et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(1): 60-67
- [3] 王思萌,高柳村,帖君,等. Cetuximab 抑制胃癌 SGC7901/ADR 细胞的增殖并增加其化疗敏感性 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(12): 2253-2256, 2264
- [4] Wang Si-meng, Gao Liu-cun, Tie Jun, et al. In Vitro Proliferation Repression and an Increase of Chemo-Sensitivity of Cetuximab as Monotherapy in Chemo-Refractory Gastric Cancer Cell Line SGC7901/ADR [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(12): 2253-2256, 2264
- [5] Kühl SJ, Kühl M. On the role of Wnt/ β -catenin signaling in stem cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(2): 2297-2306
- [6] 韩向春,康金旺,郑力强,等. Wnt1、 β -catenin、APC 和 cyclin D1 蛋白在胃癌中的表达[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(2): 163-166
- [7] Han Xiang-chun, Kang Jin-wang, Zheng Li-qiang, et al. Expression of Wnt1, β -catenin, APC and cyclinD1 Proteins in Gastric Carcinoma[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2011, 38(2):163-166
- [8] Fonar Y, Frank D. FAK and WNT signaling: the meeting of two pathways in cancer and development [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2011, 11(7): 600-606
- [9] Paul S, Dey A. Wnt signaling and cancer development: therapeutic implication[J]. Neoplasia, 2008, 55(3): 165-176
- [10] Hibi K, Sakata M, Yokomizi K, et al. Methylation of the WNT5A gene is frequently detected in early gastric carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(120): 2661-2663
- [11] 凌康,王颖. 胃癌细胞株 SGC-7901 的 Wnt/ β -Catenin 信号途径与 Caspase-8、Caspase-3 及 Bcl-2 的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(6): 690-693
- [12] Ling Kang, Wang Hao. Relationship between Wnt/ β -Catenin signal pathway in gastric carcinoma cell line SGC-7901 and the expression of Caspase-8, Caspase-3 and Bcl-2[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(6): 690-693
- [13] 任雪萍,姜藻,张全安,等. 环巴胺对人胃癌 SGC-7901 细胞中 β -catenin 及 E-cadherin 基因表达的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(4): 331-334
- [14] Ren Xue-ping, Jiang Zao, Zhang Quan-an, et al. Effect of Cyclopamine on Expression of β -catenin and E-cadherin in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 [J]. The Practical Journal of Cancer, 2013, 28(4): 331-334
- [15] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. Cell, 2012, 149(6): 1192-1205
- [16] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases[J]. Dev Cell, 2009, 17(1): 9-26
- [17] Kikuchi A, Kishida S, Yamamoto H. Regulation of Wnt signaling by protein-protein interaction and post-translational modifications [J]. Exp Mol Med, 2006, 38(1): 1-10

(下转第 4159 页)

科(orthognathic surgery),包括术前正畸和正颌手术,前者主要排齐牙齿和纠正牙合曲线,后者主要通过手术截骨和重新拼接恢复上下颌骨的正常生理位置。正颌外科治疗能使患者获得面部美容与咬合功能俱佳的矫治效果,从而提高患者的生活质量^[12]。本研究结果表明牙颌面畸形患者术前缺乏自信,对周围人的反应过分敏感。此类患者的心理问题可能由其异常的面部轮廓导致,这种面容使他们在社会中受到差别对待,而这些情况会进一步影响患者的心理健康。国外有研究表明患者术前在体像方面的评分较正常人偏低,术后的患者在自信和内向性格方面^[1,13-15]都有了很大的改善,患者的人际关系特别是和异性的关系会明显改善,随着自我概念(self-concept)和体像的提升,患者便会更加喜爱社交活动。因此,正颌外科能通过手术改善患者面部的美观,从而给患者更好地融入社会创造条件。

参考文献(References)

- [1] Ryan F S, Barnard M, Cunningham S J. Impact of dentofacial deformity and motivation for treatment: a qualitative study [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2012, 141(6): 734-742
- [2] Soh C L, Narayanan V. Quality of life assessment in patients with dentofacial deformity undergoing orthognathic surgery-A systematic review[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013, 42(8): 974-980
- [3] Kim S J, Kim M R, Shin S W, et al. Evaluation on the psychosocial status of orthognathic surgery patients [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 108(6): 828-832
- [4] Ryan F S, Barnard M, Cunningham S J. What are orthognathic patients' expectations of treatment outcome—a qualitative study [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2012, 70(11): 2648-2655
- [5] Yu D, Wang F, Wang X, et al. Presurgical Motivations, Self-Esteem, and Oral Health of Orthognathic Surgery Patients [J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(3): 743-747
- [6] Lee S, Mcgrath C, Samman N. Impact of orthognathic surgery on quality of life[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2008, 66(6): 1194-1199
- [7] Shaw W C, Rees G, Dawe M, et al. The influence of dentofacial appearance on the social attractiveness of young adults [J]. Am J Orthod, 1985, 87(1): 21-26
- [8] Nicodemo D, Pereira M D, Ferreira L M. Effect of orthognathic surgery for class III correction on quality of life as measured by SF-36 [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008, 37(2): 131-134
- [9] Soh C L, Narayanan V. Quality of life assessment in patients with dentofacial deformity undergoing orthognathic surgery-A systematic review[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013, 42(8): 974-980
- [10] Turker N, Varol A, Ogel K, et al. Perceptions of preoperative expectations and postoperative outcomes from orthognathic surgery: part I: Turkish female patients[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008, 37(8): 710-715
- [11] Palumbo B, Cassese R, Fusetti S, et al. Psychological aspects of orthognathic treatment[J]. Minerva Stomatol, 2006, 55(1-2): 33-42
- [12] 胡静, 沈国芳, 刘彦普, 等. 牙颌面畸形诊断与治疗指南[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2011, 9(5): 415-419
- [13] Hu Jing, Shen Guo-fang, Liu Yan-pu, et al. Diagnosis and treatment Guidelines of dento-maxillofacial deformities. Chinese journal of oral and maxillofacial surgery, 2011, 9(5): 415-419
- [14] Rivera S M, Hatch J P, Rugh J D. Psychosocial factors associated with orthodontic and orthognathic surgical treatment [J]. Seminars in Orthodontics, 2000, 6(4): 259-269
- [15] Rustemeyer J, Martin A, Gregersen J. Changes in quality of life and their relation to cephalometric changes in orthognathic surgery patients[J]. Angle Orthod, 2012, 82(2): 235-241
- [16] Schmidt A, Ciesielski R, Orthuber W, et al. Survey of oral health-related quality of life among skeletal malocclusion patients following orthodontic treatment and orthognathic surgery[J]. J Orofac Orthop, 2013, 74(4): 287-294

(上接第 4112 页)

- [14] Kirikoshi H, Sekihara H, Katoh M. Up-regulation of Wnt10A by tumor necrosis factor alpha and Helicobacter pylori in gastric cancer[J]. Int J Onco, 2001, 19(3): 533-536
- [15] Kurayoshi M, Oue N, Yamamoto H, et al. Expression of Wnt-5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion[J]. Cancer Res, 2006, 66(21): 10439-10448
- [16] El Wakil A, Lalli E. The Wnt/beta-catenin pathway in adrenocortical development and cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 332(1-2): 32-37
- [17] Berthon A, Martinez A, Bertherat J, et al. Wnt/beta-catenin signalling in adrenal physiology and tumour development [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 351(1): 87-95
- [18] Zhang J, Gill AJ, Issacs JD, et al. The Wnt/beta-catenin pathway drives increased cyclin D1 levels in lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. Hum Pathol, 2012, 43(7): 1044-1050
- [19] Röcken C, Warneke V. Molecular pathology of gastric cancer [J]. Pathologie, 2012, 33(2): 235-240
- [20] Shenoy AK, Fisher RC, Butterworth EA, et al. Transition from colitis to cancer: high Wnt activity sustains the tumor-initiating potential of colon cancer stem cell precursors [J]. Cancer Res, 2012, 72(19): 5091-5100